(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



. I BREAT BROOKEN DOOR HEN BEEKK BROOK EN IN DE BROOK BROOK HENDE HELDE BROOK BROOK BROOK BROOK BROOK BROOK BR

(43) Date de la publication internationale 12 mai 2005 (12.05,2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale WO 2005/041790 A2

- (51) Classification internationale des brevets7: A61B 17/34
- (21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2004/050536

(22) Date de dépôt international:

26 octobre 2004 (26.10.2004)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

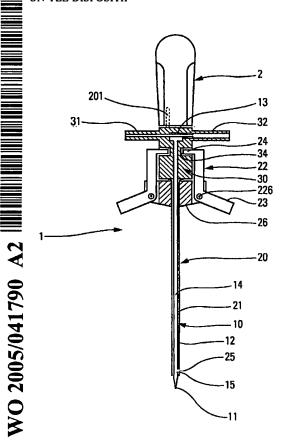
français

- (30) Données relatives à la priorité : 03 12722 30 octobre 2003 (30.10.2003) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): PRAX-CELL [FR/FR]; 29, rue Jeanne Marvig, F-31400 Toulouse (FR).

- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): RICHARD, Patrice [FR/FR]; 13, boulevard des Batignolles, F-75008 Paris (FR). SCHMIT, Christian [FR/FR]; 9, allée Petit Aulnay, F-78124 Mareil sur Mauldre (FR).
- (74) Mandataire: CAPRI; 33, rue de Naples, F-75008 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,

[Suite sur la page suivante]

- (54) Title: DEVICE FOR REMOVING AND/OR INJECTING BONE MARROW AND SYSTEM COMPRISING SAID DEVICE
- (54) Titre: DISPOSITIF DE PRELEVEMENT ET/OU D'INJECTION DE MOELLE OSSEUSE ET SYSTEME COMPRENANT UN TEL DÍSPOSITIF



- (57) Abstract: A device for removing and/or injecting bone marrow (1), comprising a gripping area (2), a needle (10) having at least one lateral opening (15), a protective sleeve (20) which covers at least partially said needle (10) and which is mounted in relation to the needle (10) in such a way that it can move between a position in which the at least one lateral opening (15) is closed and an position in which the at least one lateral opening is open.
- (57) Abrégé: Dispositif de prélèvement et/ou d'injection de moelle osseuse (1) comprenant une zone de préhension (2), une aiguille (10) présentant au moins un orifice latéral (15), un manchon protecteur (20) enveloppant au moins partiellement ladite aiguille (10) étant monté de façon mobile par rapport à ladite aiguille (10) entre une position d'obturation dudit au moins un orifice latéral (15) et une position d'ouverture dudit au moins un orifice latéral.



- PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

 sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT. WO 2005/041790

5

10

15

20

PCT/FR2004/050536

Dispositif de prélèvement et/ou d'injection de moelle osseuse et système comprenant un tel dispositif

La présente invention concerne un dispositif de prélèvement et/ou d'injection de moelle osseuse ainsi qu'un système de prélèvement et/ou d'injection incorporant un tel dispositif.

Le prélèvement de moelle osseuse est actuellement réalisé à l'aide d'une aiguille creuse (ou trocart) présentant un orifice axial à travers lequel la moelle s'écoule. Ce type de prélèvement nécessite une tige interne (ou mandrin) qui est insérée dans l'aiguille. Cette tige a pour fonction d'éviter toute obturation de l'orifice de l'aiguille, notamment par une esquille d'os lors de l'étape de pénétration de l'aiguille dans l'os. Lors de l'étape de prélèvement en tant que telle, la tige est retirée de l'aiguille et est remplacée par une seringue. L'utilisateur aspire alors la moelle au moyen de cette seringue, via l'orifice de l'aiguille. La moelle aspirée est ensuite transférée dans une poche de collecte et mise en présence d'un anti-coagulant. Ensuite, ces étapes de prélèvement sont réitérées en enfonçant à chaque fois davantage l'aiguille munie de la tige pour recueillir de nouveau de la moelle osseuse. Ce mode de prélèvement présente de nombreux inconvénients. Un inconvénient majeur est lié à la mise en œuvre d'une succession d'étapes pour aboutir à la quantité souhaitée de moelle pouvant atteindre 1,5 litre. Une séquence typique comprend la mise en place de la tige, la pénétration de l'aiguille dans l'os, le retrait de la tige, la mise en place de la seringue, l'aspiration de la moelle, le retrait de la seringue et la remise en place de la tige. Cette séquence doit être répétée plusieurs fois. La lenteur et la complexité du prélèvement sont des inconvénients relatifs à ce type de prélèvement. En effet, ce type de prélèvement mobilise pendant une à deux heure(s) un nombre important de personnes. Généralement, un ou deux médecin(s) pratique(nt) le prélèvement assisté(s) de un ou deux aide(s) chargé(s) de disposer la moelle osseuse dans des poches de collecte destinées à être stockées. Un autre inconvénient de ce type de prélèvement est relatif aux remplacements successifs de la tige par la seringue aspirant la moelle. Ainsi, le temps de latence s'écoulant entre le retrait de la tige de l'aiguille et la mise en

2

place de la seringue fait que la moelle s'écoulant à travers l'orifice est en contact avec l'air ambiant. Ainsi, ce contact avec l'air ambiant peut être source de contamination microbiologique de la moelle prélevée avec les inconvénients que cela implique par la suite.

La présente invention a donc pour but de fournir un dispositif de prélèvement et/ou d'injection de moelle osseuse qui ne reproduit pas les inconvénients susmentionnés.

5

10

20

30

La présente invention a également pour but de fournir un tel dispositif pouvant aussi être utilisé dans un mode d'injection par exemple lors d'une transplantation de moelle osseuse d'un donneur à un receveur.

Un autre but de la présente invention est de fournir un dispositif de prélèvement et/ou d'injection qui soit simple d'utilisation, rapide et sure. Plus particulièrement, la présente invention a pour but un dispositif de prélèvement et/ou d'injection requérant moins de personnel, réduisant la durée d'anesthésie des patients et assurant l'obtention d'une moelle de qualité, riche en cellules souches sanguines.

Un autre but de l'invention est d'éviter toute contamination microbiologique de la moelle osseuse en intégrant le dispositif de prélèvement et/ou d'injection selon l'invention dans un système de prélèvement et/ou d'injection stérile.

La présente invention a aussi pour but de fournir de tels dispositif et système qui soient simples et peu coûteux à fabriquer, assembler et utiliser.

La présente invention a donc pour objet un dispositif de prélèvement et/ou d'injection de moelle osseuse comprenant une zone de préhension, une aiguille présentant au moins un orifice latéral, un manchon protecteur enveloppant au moins partiellement ladite aiguille étant monté de façon mobile par rapport à ladite aiguille entre une position d'obturation dudit au moins un orifice latéral et une position d'ouverture dudit au moins un orifice latéral.

Avantageusement, ledit manchon protecteur du dispositif est monté rotatif autour de l'aiguille.

10

15

20

25

30

Avantageusement, ledit manchon protecteur du dispositif comporte au moins une ouverture latérale, se positionnant sensiblement en vis-à-vis dudit au moins un orifice latéral de l'aiguille en position d'ouverture.

Avantageusement, ladite aiguille du dispositif est fixée sur un porteaiguille, ledit porte-aiguille comprenant des moyens de réception aptes à coopérer avec des moyens de fixation dudit manchon protecteur.

Avantageusement, ledit manchon protecteur du dispositif comporte une première partie constituant un fourreau enveloppant ladite aiguille et une seconde partie comportant lesdits moyens de fixation.

Avantageusement, lesdits moyens de fixation du dispositif comportent au moins une griffe montée pivotante et présentant une surface d'actionnement manuel et une projection.

Avantageusement, lesdits moyens de réception dudit porte-aiguille comportent au moins une rainure apte à recevoir au moins une projection desdits moyens de fixation dudit manchon protecteur.

Avantageusement, ledit dispositif comporte une chambre de mélange reliée à ladite aiguille ainsi qu'à au moins un canal d'entrée et au moins un canal de sortie.

La présente invention a également pour objet un système de prélèvement de moelle osseuse comprenant un tel dispositif.

Avantageusement, ledit système comporte une chambre de mélange reliée à ladite aiguille du dispositif ainsi qu'à au moins un canal d'entrée et au moins un canal de sortie.

Avantageusement, un canal d'entrée est relié à une source de produit anticoagulant.

Avantageusement, un canal de sortie est relié à un réservoir collecteur de moelle.

Avantageusement, ledit système comporte des moyens d'aspiration reliés au moins à ladite aiguille.

Avantageusement, lesdits moyens d'aspiration comportent une pompe à vide.

5

10

20

25

30

Avantageusement, lesdits moyens d'aspiration sont commandés par un moyen de commande, tel qu'une pédale actionnée par l'utilisateur.

Avantageusement, ledit canal d'entrée se projette à l'intérieur de la chambre de mélange en direction dudit canal de sortie pour créer un effet venturi.

Avantageusement, ledit système comporte un dispositif temporisateur pour régler la durée des phases d'aspiration de moelle osseuse.

La présente invention a également pour objet un système d'injection de moelle osseuse comprenant un tel dispositif de prélèvement et/ou d'injection.

Avantageusement, ledit dispositif est relié à un réservoir de moelle osseuse, ledit réservoir étant connecté à des moyens de distribution.

Avantageusement, lesdits moyens de distribution comprennent une pompe, telle qu'un pousse-seringue électrique ou une pompe à CO₂.

Avantageusement, ledit système de prélèvement et/ou d'injection est emballé de manière stérile.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront au cours de la description détaillée suivante d'un mode de réalisation particulier de l'invention, faite en référence aux dessins joints donnés à titre d'exemples non limitatifs, et sur lesquels :

- la figure 1 représente une vue schématique en section transversale d'un dispositif de prélèvement et/ou d'injection selon un mode de réalisation avantageux de l'invention,
- la figure 2 représente une vue éclatée en perspective, à échelle agrandie, d'une partie du dispositif de prélèvement et/ou d'injection de la figure 1, et
- la figure 3 représente une vue schématique d'un système de prélèvement et/ou d'injection selon un mode de réalisation de l'invention.

En référence à la figure 1, le dispositif 1 selon l'invention comporte au moins une zone de préhension 2, une aiguille 10 et un manchon protecteur 20. Le dispositif tel que représenté peut servir à la fois au prélèvement et à l'injection de moelle osseuse.

5

La zone de préhension 2 est une surface destinée à la saisie par l'utilisateur du dispositif lors d'un prélèvement et/ou d'une injection de moelle osseuse. Cette zone de préhension peut par exemple être réalisé sous la forme d'un manche, par exemple un manche similaire à celui d'un de tournevis. Cependant, la forme donnée à ce manche et ces caractéristiques peuvent être quelconques, la présente invention ne se limitant en aucun cas à cette forme de réalisation particulière donnée à titre d'exemple.

L'aiguille 10 se présente sous la forme d'un corps creux 12 cylindrique se terminant par une pointe 11 adaptée à percer l'os. Cette aiguille présente un conduit d'écoulement 14. Selon l'invention, l'aiguille comporte au moins un orifice latéral 15, avantageusement deux, ménagé près de la pointe 11, avantageusement à l'extrémité du corps cylindrique 12. Il peut être noté que les orifices ménagés sur le corps de l'aiguille peuvent se présenter sous une forme quelconque. L'aiguille 10 coopère avantageusement avec un porte-aiguille 30. Celui-ci peut être monobloc avec l'aiguille, ou, comme représenté sur la figure 2, être réalisé séparément en étant démontable et coopérer par emboîtement comme cela sera plus amplement décrit ci-après.

10

Le manchon protecteur 20 comprend avantageusement d'une part une première partie formant un fourreau 21 et d'autre par une seconde partie comportant des moyens de fixation 22. Le fourreau 21 constitue une gaine avantageusement cylindrique enveloppant totalement ou partiellement l'aiguille 10. Ainsi, l'aiguille peut être enveloppée sur seulement une partie de sa longueur ou sur seulement une partie de sa largeur, à condition que ledit fourreau coopère avec ledit au moins un orifice latéral 15 de l'aiguille. Le manchon 20 est, selon l'invention, monté de manière mobile par rapport à l'aiguille 10 entre une position d'obturation dudit au moins un orifice latéral 15 et une position d'ouverture dudit au moins un orifice latéral 15. Avantageusement, le fourreau 21 comprend au moins une ouverture latérale 25 apte à être placée en correspondance avec un orifice latéral 15 respectif de l'aiguille, en position d'ouverture. Cette ouverture latérale 25 présente de préférence une forme correspondant à celle donnée à l'orifice latéral 15 de l'aiguille, mais une forme

6

différente est aussi envisageable. Ainsi, diverses combinaisons de formes peuvent être envisagées permettant de mettre en vis-à-vis le ou les orifice(s) latéral(aux) 15 de l'aiguille et la ou les ouverture(s) latérale(s) 25 du fourreau pour ainsi définir un ou plusieurs passage(s) que la moelle osseuse empruntera lors de son prélèvement ou de son injection.

Les moyens de fixation 22 du manchon protecteur 20 présentent avantageusement une forme globale d'ailettes ou de griffes. Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le dispositif comprend deux moyens de fixation 22 situés sensiblement en vis-à-vis. Les moyens de fixation 22 peuvent comporter d'une part une surface d'actionnement manuel 23 et d'autre part une projection 24. Les moyens de fixation 22 sont avantageusement montés sur une douille de fixation 26. Cette douille de fixation 26 et le fourreau 21 du manchon protecteur 20 pourraient être réalisés de manière monobloc. Toutefois dans l'exemple de la figure 2, ces deux éléments sont réalisés séparément en étant démontables et coopèrent par emboîtement comme cela sera plus amplement décrit ci-après. Chaque moyen de fixation 22 peut former un levier apte à pivoter autour d'un axe respectif 226 entre une position de fixation et une position de libération. La surface d'actionnement manuel 23 desdits moyens de fixation se projette avantageusement vers l'extérieur afin de faciliter la manipulation du manchon protecteur 20 par l'utilisateur. Les projections 24 servent de surface d'accrochage dudit manchon protecteur 20 au dispositif selon l'invention. Dans le mode de réalisation représenté, les projections 24 des moyens de fixation 22 coopèrent avec des moyens de réception 34. Ces moyens de réception 34 se présentent avantageusement sous la forme de rainures ménagées radialement au niveau du porte-aiguille 30. Le porte-aiguille 30 peut former avec la zone de préhension (ou manche) 2 un ensemble monobloc. Les rainures 34 peuvent être au nombre de quatre répartis en deux couples 34a, 34b de deux rainures chacun. Chaque couple 34a, 34b comporte deux rainures opposées l'une à l'autre afin de permettre à ces rainures de coopérer avec deux griffes 22, également opposées l'une à l'autre. Ainsi, le manchon protecteur étant monté mobile par rapport à l'aiguille 10, les projections 24 seront positionnées au niveau de l'un ou l'autre

20

7

couple de rainure 34 selon la position choisie (obturation ou ouverture). Le déplacement du manchon protecteur 20 se fait de préférence par rotation du manchon protecteur 20 autour de l'aiguille 10. Pour ce faire, l'utilisateur dégage les projections 24 des griffes 22 du premier couple de rainures 34a, fait tourner le manchon protecteur 20 autour de l'aiguille 10, puis positionne les projections 24 des griffes 22 dans l'autre couple de rainures 34b. Ainsi, dans la première position dite d'ouverture chaque orifice latéral 15 de l'aiguille est disposé face à une ouverture latérale respective 25 du manchon protecteur. Ce positionnement aboutit alors à la création d'un passage pour le prélèvement et/ou l'injection de moelle osseuse. Dans la seconde position dite d'obturation aucun orifice latéral 15 de l'aiguille n'est ouvert et est au contraire obturé par le fourreau 21 du manchon 20. Ainsi, dans ce cas, aucun passage n'est défini pour prélever et/ou injecter de la moelle osseuse interdisant donc tous prélèvements ou injections. Cette deuxième position correspond donc à celle utilisée pour faire pénétrer l'aiguille 10 dans l'os. De cette manière, il n'y a aucun risque de boucher le ou les orifices 15 de l'aiguille 10 lors de l'insertion de celle-ci dans l'os.

Il est à noter que le mode de réalisation décrit ci-dessus constitue une forme de réalisation avantageuse de l'invention, et différentes variantes sont envisageables. Par exemple, le déplacement du manchon protecteur 20 de la position d'obturation à la position d'ouverture (et vice-versa) pourrait se faire par un déplacement axial du manchon protecteur ou par une combinaison mettant en jeu une rotation et un déplacement axial. De même, les moyens de fixation 22 du manchon 20 peuvent être réalisés différemment, et incorporer par exemple des moyens de repérage pour indiquer de manière claire à l'utilisateur la position du manchon par rapport à l'aiguille.

20

25

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le dispositif comprend une chambre de mélange 13. Cette chambre de mélange 13 est reliée au conduit 14 de l'aiguille, à au moins un canal d'entrée 31 et à au moins un canal de sortie 32. Le conduit 14 de l'aiguille apporte la moelle osseuse prélevée. Ledit au moins un canal d'entrée 31 peut apporter un anti-coagulant, tel que de l'héparine, servant à éviter la formation de caillots sanguins au niveau de la

8

moelle osseuse prélevée. Ledit au moins un canal de sortie 32 contient alors un mélange d'anti-coagulant et de moelle osseuse, et peut mener vers un réservoir collecteur. Ces canaux d'entrée 31 et de sortie 32 sont disposés avantageusement de part et d'autre de la chambre de mélange 13. En variante, il peut être envisagé que la chambre de mélange et lesdits au moins un canal d'entrée et au moins un canal de sortie soient réalisé séparément du dispositif de prélèvement et/ou d'injection 1.

Ledit au moins un canal d'entrée 31 se projette avantageusement à l'intérieur de la chambre de mélange 13 et peut même se positionner directement au niveau dudit au moins canal de sortie 32. Ce type de disposition favorise la création d'un effet venturi ayant pour conséquence une meilleure homogénéisation du mélange anti-coagulant et moelle osseuse au niveau dudit au moins un canal de sortie 32. Cette meilleure homogénéisation participe donc à l'obtention d'une moelle de meilleure qualité.

10

15

20

25

30

La figure 2 présente un mode de réalisation de l'invention dans lequel la chambre de mélange 13 est formée dans un élément rapporté 130 coopérant avec le porte aiguille 30. Dans ce mode de réalisation, des chevilles de fixation 301 sont insérées dans des trous 302, 303, 304 respectivement ménagés sur ledit élément rapporté 130, l'aiguille 10 et le porte-aiguille 30 afin d'obtenir un ensemble monobloc. Il peut être également prévu que ces chevilles 301 coopèrent avec des trous 201 prévus dans le manche 2 pour le fixer à cet ensemble. Selon ce mode de réalisation, l'aiguille 10 peut être pourvue d'une plateforme 103 permettant le maintien de l'aiguille sur le porte aiguille 30. Cette plateforme est positionnée de telle manière à laisser une partie libre 101 de l'aiguille 10 rejoindre la chambre de mélange 13. Cette partie libre met donc en contact le conduit 14 de l'aiguille avec la chambre de mélange 13.

Afin de faciliter la mise en place de l'aiguille 10 sur le porte-aiguille 30, un moyen d'indexation peut être prévu. Ce moyen d'indexation peut par exemple être composé d'un trou 105 ménagé au niveau de la plate forme 103 de l'aiguille coopérant avec une protubérance 305 du porte-aiguille. Ainsi, lors de l'introduction de l'aiguille 10 au niveau d'un orifice central 310 du porte-aiguille,

9

la plateforme sera alors positionnée d'une façon telle que la protubérance 305 s'engage dans le trou 105. Il résulte de ce positionnement un alignement des trous 303 et 304 facilitant ainsi l'insertion des chevilles de fixation 301. De même, un moyen d'indexation pour la mise en place de l'élément rapporté 130 au niveau de la plateforme 103 peut être prévu afin d'aligner les trous 302 avec les trous 303 et 304.

Comme décrit précédemment, le fourreau 21 du manchon protecteur peut être une pièce rapportée. Dans ce cas, le fourreau 21 est introduit au niveau d'un orifice 265 traversant la douille de fixation 26. Le manchon protecteur 20 est retenu grâce à une bride 203 se positionnant dans un logement de forme complémentaire 263 ménagé au niveau de la douille de fixation.

10

15

20

25

30

Le mode de réalisation décrit ci-dessus en référence aux figures 1 et 2 est avantageux en ce que le dispositif est facile à assembler et à démonter. Le dispositif peut donc être emballé de manière démontée et stérile dans un emballage commun. Lors de l'utilisation, l'utilisateur insère le fourreau 21 du manchon 20 dans l'orifice 265 de la douille 26. Il place ensuite l'aiguille 10 dans le porte-aiguille 30, et cet ensemble est assemblé sur la douille 26, l'aiguille 10 passant dans le fourreau 21.

Eventuellement, la chambre de mélange 13 prévue dans l'élément rapporté 130 peut être assemblée sur le porte aiguille 30 au moyens des cheville 301, avant assemblage du porte-aiguille 30 sur la douille 26. De même, le manche 2 peut être pré-assemblé avec lesdites chevilles 301.

Bien entendu, cette mise en œuvre est un exemple. En particulier, divers éléments décrits ci-dessus pourraient être réalisés de manière monobloc pour limiter le nombre de pièces à assembler. Par exemple, la chambre de mélange 13 pourrait être réalisée dans le porte-aiguille 30, et l'aiguille 10 pourrait être monobloc avec ledit porte-aiguille 30. La chambre de mélange 13 pourrait aussi être réalisée dans le manche 2. Le manchon 20 pourrait aussi être réalisé de manière monobloc. L'essentiel est de réaliser un manchon 20 déplaçable par rapport à l'aiguille 10 entre ses positions d'obturation et d'ouverture.

10

La présente invention concerne également un système de prélèvement et/ou un système d'injection intégrant un dispositif de prélèvement et/ou d'injection 1 tel que précédemment décrit.

La figure 3 présente une forme de réalisation préférée du système de prélèvement. Selon cette forme de réalisation, un canal d'entrée 31 du dispositif est relié à une source d'anti-coagulant 40, par l'intermédiaire d'une tubulure 42. Un canal de sortie 32 est lui connecté à un réservoir collecteur 50 de moelle osseuse par l'intermédiaire d'une tubulure 52. Des électrovannes 41 et 51 peuvent être respectivement placées au niveau des tubulures 42 et 52 afin de contrôler respectivement l'apport d'anti-coagulant et la quantité prélevée de moelle osseuse mélangée à l'anti-coagulant. Le réservoir collecteur 50 est de préférence en relation avec des moyens d'aspiration 60. Ces moyens d'aspiration peuvent être formée par une pompe à vide reliée à une connexion électrique 70. Cette pompe à vide créée une dépression entraînant l'anti-coagulant et la moelle osseuse prélevée au niveau du réservoir collecteur 50. En variante, on peut utiliser une pompe péristaltique ou tout autre moyen d'aspiration approprié. Le système est commandé avantageusement par un moyen de commande unique contrôlant l'ouverture et la fermeture des électrovannes 41 et 51. Ce moyen de commande 90 peut être une pédale actionnée par l'utilisateur. Un dispositif antiretour 61 peut être placé au niveau d'une tubulure 53 reliant le réservoir collecteur 50 aux moyens d'aspiration 60. Ce dispositif anti-retour 61 a pour but d'empêcher toute aspiration de mélange d'anti-coagulant et de moelle osseuse du collecteur 50 vers les moyens d'aspiration 60. Un vacuostat 62 peut être également intégré au système de prélèvement. Ce vacuostat 62 peut alors intervenir dans la commande de l'ouverture des électrovannes 41 et 51, à un seuil de vide poussé prédéterminé préférentiellement inférieur à 900 millibars. Ainsi, ce vacuostat 62 permet d'obtenir une aspiration efficace et forte dès l'ouverture des vannes favorisant un meilleur décollement des progéniteurs hématopoïétiques et donc l'obtention d'une moelle plus riche. En outre, ce système peut intégrer un temporisateur 80 ayant pour fonction de régler, notamment limiter, la durée du prélèvement de la moelle osseuse. D'autres

10

15

moyens de réglage pour déterminer certaines caractéristiques du prélèvement sont envisageables. Parmi ces caractéristiques, on peut noter outre la durée, l'intensité, le débit, la fréquence, etc.

11

La présente invention concerne également un système d'injection utilisable dans la transplantation de moelle osseuse au niveau des travées osseuses d'os spongieux. Dans ce cas, le dispositif 1 est simplement relié à un réservoir de moelle osseuse de type seringue. Cette seringue peut être actionnée manuellement ou être reliée à des moyens de distribution type pompe, par exemple un pousse-seringue électrique ou tout autre sorte de pompe, telle qu'une pompe à CO₂, ou à tout autre système de commande qu'il soit électrique ou non. Ces moyens assurent ainsi une maîtrise totale de la vitesse et de la quantité de moelle osseuse à transplanter.

10

15

20

Lorsque le dispositif est utilisé dans un système d'injection, le canal d'entrée 31 de la chambre de mélange 13 est de préférence fermé. Par exemple, ce canal 31 peut être retiré et le trou résultant bouché par tout moyen adapté. La chambre de mélange 13 devient alors avantageusement une simple chambre de transit pour la moelle.

Le dispositif de prélèvement et/ou d'injection ainsi que le système de prélèvement et/ou d'injection selon l'invention sont avantageusement fournis en kit. Les pièces qui composent ce kit sont avantageusement emballées de manière stérile évitant ainsi tout contamination microbiologique.

Bien que l'invention ait été décrite en référence à un mode de réalisation particulier de celle-ci, il est entendu qu'elle n'est pas limitée par celui-ci, mais qu'au contraire, l'utilisateur peut y apporter toutes modifications utiles sans sortir du cadre de la présente invention tel que défini par les revendications annexées.

Revendications

- 1.- Dispositif de prélèvement et/ou d'injection de moelle osseuse (1)
 comprenant :
 - une zone de préhension (2),
 - une aiguille (10) présentant au moins un orifice latéral (15),

5

caractérisé en ce qu'un manchon protecteur (20) enveloppant au moins partiellement ladite aiguille (10) est monté de façon mobile par rapport à ladite aiguille (10) entre-une position d'obturation dudit au moins un orifice latéral (15) et une position d'ouverture dudit au moins un orifice latéral (15).

10

- 2.- Dispositif (1) selon la revendication 1, dans lequel ledit manchon protecteur (20) est monté rotatif autour de l'aiguille (10).
- 3.- Dispositif (1) selon la revendication 1 ou 2, dans lequel ledit manchon protecteur (20) comporte au moins une ouverture latérale (25), se positionnant sensiblement en vis-à-vis dudit au moins un orifice latéral (15) de l'aiguille (10) en position d'ouverture.

15

4.- Dispositif (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ladite aiguille (10) est fixée sur un porte-aiguille (30), ledit porte-aiguille (30) comprenant des moyens de réception (34) aptes à coopérer avec des moyens de fixation (22) dudit manchon protecteur (20).

20

5.- Dispositif (1) selon la revendication 4, dans lequel ledit manchon protecteur (20) comporte une première partie constituant un fourreau (21) enveloppant ladite aiguille et une seconde partie comportant lesdits moyens de fixation (22).

25

6.- Dispositif (1) selon la revendication 4 ou 5, dans lequel lesdits moyens de fixation (22) comportent au moins une griffe montée pivotante et présentant une surface d'actionnement manuel (23) et une projection (24).

30

7.- Dispositif (1) selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, dans lequel lesdits moyens de réception (34) dudit porte-aiguille (30)

5

10

15

20

25

30

comportent au moins une rainure apte à recevoir au moins une projection (24) desdits moyens de fixation (22) dudit manchon protecteur (20).

- 8.- Dispositif (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit dispositif comporte une chambre de mélange (13) reliée à ladite aiguille ainsi qu'à au moins un canal d'entrée (31) et au moins un canal de sortie (32).
- 9.- Système de prélèvement de moelle osseuse caractérisé en ce qu'il comprend un dispositif (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes.
- 10.- Système de prélèvement selon la revendication 9, dans lequel ledit système comporte une chambre de mélange (13) reliée à ladite aiguille (10) du dispositif ainsi qu'à au moins un canal d'entrée (31) et au moins un canal de sortie (32).
- 11.- Système de prélèvement selon la revendication 10, dans lequel un canal d'entrée (31) est relié à une source de produit anticoagulant (40).
- 12.- Système de prélèvement selon la revendication 10 ou 11, dans lequel un canal de sortie (32) est relié à un réservoir collecteur de moelle (50).
 - 13.- Système de prélèvement selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, dans lequel ledit système comporte des moyens d'aspiration reliés au moins à ladite aiguille (10).
 - 14.- Système de prélèvement selon la revendication 13 dans lequel les dits moyens d'aspiration (60) comportent une pompe à vide.
 - 15.-Système de prélèvement selon la revendication 13 ou 14 dans lequel lesdits moyens d'aspiration (60) sont commandés par un moyen de commande (90), tel qu'une pédale actionnée par l'utilisateur.
 - 16.- Système de prélèvement selon l'une quelconque des revendications 10 à 15, dans lequel ledit canal d'entrée (31) se projette à l'intérieur de la chambre de mélange (13) en direction dudit canal de sortie (32) pour créer un effet venturi.

14

17.- Système de prélèvement selon l'une quelconque des revendications 9 à 16, dans lequel ledit système comporte un dispositif temporisateur (80) pour régler la durée des phases d'aspiration de moelle osseuse.

5

18.- Système d'injection de moelle osseuse, caractérisé en ce qu'il comprend un dispositif (1) selon l'un quelconque des revendications 1 à 8.

19.- Système d'injection, dans lequel ledit dispositif (1) est relié à un réservoir de moelle osseuse, ledit réservoir étant connecté à des moyens de distribution.

10

20.- Système d'injection selon la revendication 19, dans lequel lesdits moyens de distribution comprennent une pompe, telle qu'un pousse-seringue électrique ou une pompe à CO₂.

21.- Système de prélèvement et/ou d'injection selon l'une quelconque des revendications 9 à 20, dans lequel ledit système est emballé de manière

15 stérile.

* * *

1/3

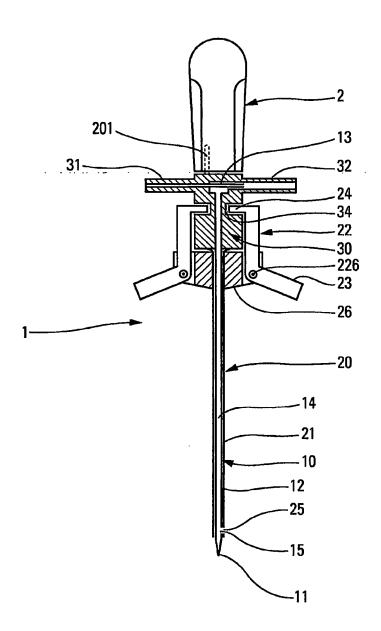
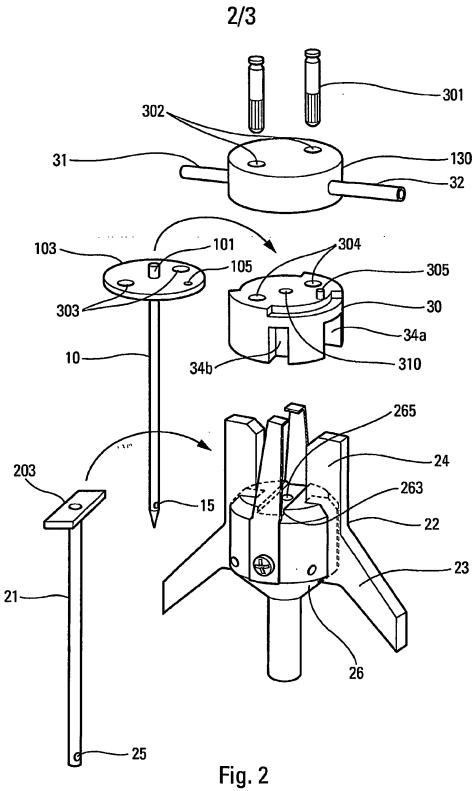
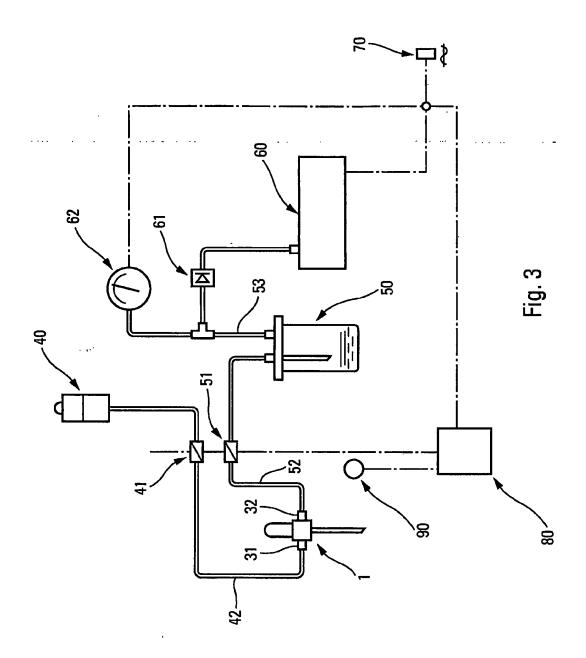


Fig. 1





Internal al Application No PCT/FR2004/050536

	INTERNATIONAL SEARCH REPO	ן אכ	International App	iication No
			PCT/FR200	4/050536
A. CLASSI	FICATION OF SUBJECT MATTER			
IPC /	A61B17/34			
According to	International Patent Classification (IPC) or to both national cla	ssilication and IPC		
	SEARCHED cumentation searched (classification system followed by class	ification symbols)		
	A61B A61M	illication symbols;		
Documental	tion searched other than minimum documentation to the extent	that such documents are inclu	uded in the fields se	arched
Electronic'd	ata base consulted during the international search (name of da	ita base and, where practical,	search terms used)	
EPO-In			, ,	
EPU-111	ter na i			
	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the second sec	he relevant nassanes		Relevant to claim No.
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, or			Notoral No Gallinno
χ	FR 2 170 919 A (VINNITSKY MED	1N)		1,2
^	21 September 1973 (1973-09-21)		-
Υ	figures 1-5			1-15,
				18-21
Υ	US 5 478 328 A (SILVERMAN DAV	ID G ET AL)		1-3
	26 December 1995 (1995-12-26)			
	column 10, line 62 - column 1 figures 6a-6h	1, 11he 1/;		
P,X	WO 03/101306 A (VIDACARE CORP	ORATION)		1-3
	11 December 2003 (2003-12-11) figures 1A-D,2A-D,3A,B			
E,X	WO 2005/004700 A (DEPUY SPINE	, INC;		1-3
	SUTTON, JEFFREY, KARL; VOELLM C) 20 January 2005 (2005-01-2	ICKE, JOHN,		
	figures 1,2A-C,3	,		
		,		
		-/		
X Furt	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family	members are listed	in annex.
* Special ca	ategories of cited documents :	"T" later document pul	blished after the inte	reational filing data
	ent defining the general state of the art which is not	or priority date an	nd not in conflict with	the application but
	dered to be of particular relevance document but published on or after the International	invention "X" document of partic	, ,	
filing o	date ant which may throw doubts on priority claim(s) or	 cannot be consid 	ered novel or canno	
which	is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified)	"Y" document of partic cannot be consid	cular relevance; the dered to involve an in	claimed Invention eventive step when the
	ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means	document is com	bined with one or me	ore other such docu- us to a person skilled
"P" docume	ent published prior to the international filing date but han the priority date claimed	in the art. "&" document membe	r of the same patent	family
	actual completion of the international search		the international sea	
	·	a ₁ 4	10. 2005	
2	28 July 2005	.1 %	10. 2000	
Name and	mailing address of the ISA	Authorized officer		
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk		•	
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Schieß	I, W	
L				

Internal Application No
PCT/FR2004/050536

		PCT/FR2004/050536
C.(Continua	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 130 890 A (* DOWNS SURGICAL PLC) 13 June 1984 (1984-06-13) figures 1-5	3
Y	US 4 641 663 A (JUHN ET AL) 10 February 1987 (1987-02-10) figures 5-8	4-6
Y	US 4 256 119 A (GAUTHIER ET AL) 17 March 1981 (1981-03-17) figures 1,3	4,5
Y	US 4 922 602 A (MEHL ET AL) 8 May 1990 (1990-05-08) figures 1,4	4,7
Y	US 2003/176811 A1 (SHAPIRA IRA L) 18 September 2003 (2003-09-18) paragraphs [0016], [0024], [0025] figure 1	8-15
A	US 5 330 443 A (POWLES ET AL) 19 July 1994 (1994-07-19) column 6, line 68	15
A	US 5 597 536 A (MAYER ET AL) 28 January 1997 (1997-01-28) figures 1,2	16
Y	US 5 322 511 A (ARMBRUSTER ET AL) 21 June 1994 (1994-06-21) figures 1,2	18-20
Υ	GB 1 593 101 A (HART ASSOCIATES INC) 15 July 1981 (1981-07-15) page 3, lines 12-16 figures 1-3	20
Υ	US 2003/120291 A1 (CHIN ALBERT K ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) paragraph [0033] figure 20	21

International application No.
PCT/ FR2004/ 050536

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	mational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
S	ee supplemental sheet
1. X	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remarl	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

further information

Box III.1

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3

A device for sampling and/or injecting bone marrow, including a sleeve surrounding a needle and having at least one side opening positionable in register with at least one side aperture in the needle in the open position in order to define one or more alternative channels through which the bone marrow can pass during sampling and/or injection.

2. claims: 4-7

A device for sampling and/or injecting bone marrow, wherein the needle includes receiving means engageable with sleeve attachment means in such a way that the sleeve is movable relative to the needle between a sealing position and an open position.

3. claims 8-21

A bone marrow sampling or injection system comprising a mixing chamber, a timing device or a bone marrow receptacle for facilitating bone marrow sampling or injection.

mormation on patent family members

PCT/FR2004/050536

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
FR 2170919	Α	21-09 - 1973	NONE		
US 5478328	Α	26-12-1995	NONE		
WO 03101306	A	11-12-2003	AU AU CA CA EP EP WO	2003231939 A 2003240970 A 2485904 A 2485910 A 1509139 A 1509140 A 03101307 A	1 19-12-200 1 11-12-200 1 11-12-200 1 02-03-200 1 02-03-200
WO 2005004700	Α	20-01-2005	US	2004267154 A	1 30-12-200
GB 2130890	Α	13-06-1984	NONE		
US 4641663	Α	10-02-1987	NONE		
US 4256119	Α	17-03-1981	NONE		
US 4922602	Α	08-05-1990	NONE		
US 2003176811	A1	18-09-2003	NONE		
US 5330443	Α	19-07-1994	US	5645537	08-07-199
US 5597536	Α	28-01-1997	US	5552118 /	03-09-199
US 5322511	A	21-06-1994	ATU BR CCE DE ESI HIL MN NN SU SU	176162 3700093 / 9301581 / 2091945 / 9300662 / 69323231 / 69323231 / 0567186 / 2129066 / 931796 / 73508 / 105467 / 6007440 / 9302297 / 931444 / 247457 / 36693 / 5269762 /	28-10-199 26-10-199 31 22-10-199 33 17-11-199 31 11-03-199 32 17-06-199 34 27-10-199 34 22-10-199 34 10-06-199 34 18-01-199 34 28-08-199 34 28-08-199 34 28-08-199 34 28-08-199 35 28-08-199 36 28-08-199 37 28-08-199 38 10-11-199
GB 1593101	Α	15-07-1981	JP	54063581	22-05-19
US 2003120291	A1	26-06-2003	AU WO	2002364249 /	

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61B17/34

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C1B 7 A61B A61M

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS								

Catégorie °	tdentification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Х	FR 2 170 919 A (VINNITSKY MED IN) 21 septembre 1973 (1973-09-21)	1,2
γ	figures 1-5	1- 15 , 18-21
Υ	US 5 478 328 A (SILVERMAN DAVID G ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) colonne 10, ligne 62 - colonne 11, ligne 17; figures 6a-6h	1-3
P,X	WO 03/101306 A (VIDACARE CORPORATION) 11 décembre 2003 (2003-12-11) figures 1A-D,2A-D,3A,	1-3
E,X	WO 2005/004700 A (DEPUY SPINE, INC; SUTTON, JEFFREY, KARL; VOELLMICKE, JOHN, C) 20 janvier 2005 (2005-01-20) figures 1,2A-C,3	1-3
	-/	

X Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
"A" document définissant l'ótat général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou clié pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "	T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention X' document perticulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rappon au document considéré isolèment. Y' document perticulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du mêtler & document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
28 juillet 2005	i 1. 10. 2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Schießl, W

December Internationale No PC1/FR2004/050536

		2004/050556
	OCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	no dos sovendinations vista-
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
А	GB 2 130 890 A (* DOWNS SURGICAL PLC) 13 juin 1984 (1984-06-13) figures 1-5	3
Y	US 4 641 663 A (JUHN ET AL) 10 février 1987 (1987-02-10) figures 5-8	4-6
Y	US 4 256 119 A (GAUTHIER ET AL) 17 mars 1981 (1981-03-17) figures 1,3	4,5
Y	US 4 922 602 A (MEHL ET AL) 8 mai 1990 (1990-05-08) figures 1,4	4,7
Y	US 2003/176811 A1 (SHAPIRA IRA L) 18 septembre 2003 (2003-09-18) alinéas [0016], [0024], [0025] figure 1	8-15
A	US 5 330 443 A (POWLES ET AL) 19 juillet 1994 (1994-07-19) colonne 6, ligne 68	15
A	US 5 597 536 A (MAYER ET AL) 28 janvier 1997 (1997-01-28) figures 1,2	16
Y	US 5 322 511 A (ARMBRUSTER ET AL) 21 juin 1994 (1994-06-21) figures 1,2	18-20
Y	GB 1 593 101 A (HART ASSOCIATES INC) 15 juillet 1981 (1981-07-15) page 3, ligne 12-16 figures 1-3	20
Y	US 2003/120291 A1 (CHIN ALBERT K ET AL) 26 juin 2003 (2003-06-26) alinéa [0033] figure 20	21
	• •	
	·	



Cadre II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)
Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:
Les revendications n ^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. Les revendications n ^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. Les revendications nos sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).
Cadre III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)
L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:
voir feuille supplémentaire
Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n os
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n os
Remarque quant à la réserve X Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant. Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-3

Dispositif de prélèvement et/ou d'injection de moelle osseuse avec un manchon enveloppant une aiguille, le manchon comprenant au moins une ouverture latérale se positionnant en vis-à-vis de au moins un orifice latéral de l'aiguille en position d'ouverture pour définir un ou plusieurs passage(s) alternatifs que la moelle osseuse empruntera lors de son prélèvement ou de son injection

2. revendications: 4-7

Dispositif de prélèvement et/ou d'injection de moelle osseuse dans lequel l'aiguille comprends des moyens de réception aptes à coopérer avec des moyens de fixation du manchon afin que monter le manchon de façon mobile par rapport à l'aiguille entre une postion d'obturation et une position d'ouverture

3. revendications: 8-21

Système de prélèvement ou d'injection de moelle osseuese comportant un chambre de mélange, un dispositif temporisateur ou un reservoir de moelle osseuese pour faciliter le prélèvement ou d'injection de moelle osseuse

Renseignements relations x membres de familles de brevets

PCT/FR2004/050536

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de Membre(s) de la Date de publication famille de brevet(s) publication			
FR 2170919	A	21-09-1973	AUCU	N	
US 5478328	Α	26-12-1995	AUCU	N	
WO 03101306	Α	11-12-2003	AU AU CA CA EP WO	2003231939 A1 2003240970 A1 2485904 A1 2485910 A1 1509139 A1 1509140 A1 03101307 A1	19-12-2003 19-12-2003 11-12-2003 11-12-2003 02-03-2005 02-03-2005 11-12-2003
WO 2005004700	Α	20-01-2005	US	2004267154 A1	30-12-2004
GB 2130890	Α	13-06-1984	AUCU	N	
US 4641663	Α	10-02-1987	AUCU	N	
US 4256119	Α	17-03-1981	AUCU	N	
US 4922602	A	08-05-1990	AUCU	N	
US 2003176811	A1	18-09-2003	AUCU	N	
US 5330443	Α	19-07-1994	US	5645537 A	08-07-1997
US 5597536	Α	28-01-1997	US	5552118 A	03-09-1996
US 5322511	A	21-06-1994	AT AU BR CZ DE EP ES FI HU IL JP MX NO NZ SK US	176162 T 3700093 A 9301581 A 2091945 A1 9300662 A3 69323231 D1 69323231 T2 0567186 A1 2129066 T3 931796 A 73508 A2 105467 A 6007440 A 9302297 A1 931444 A 247457 A 36693 A3 5269762 A	15-02-1999 28-10-1993 26-10-1993 22-10-1993 17-06-1999 27-10-1993 01-06-1999 22-10-1993 28-08-1996 10-06-1997 18-01-1994 28-02-1994 22-10-1993 26-03-1996 10-11-1993 14-12-1993
GB 1593101	Α	15-07-1981	JР	54063581 A	22-05-1979
US 2003120291	Al	26-06-2003	AU WO	2002364249 A1 03057062 A2	24-07-2003 17-07-2003